

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CIPROLEN 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ SI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține 500 mg ciprofloxacina, sub formă de clorhidrat de ciprofloxacina.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate, lenticulare, de culoare albă până la aproape albă, având gravat pe una din fețe "Cx 500", iar pe cealaltă față o creștătură (nu are rol de divizare în două doze egale), cu diametrul de 13 mm.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Ciprolen 500 mg comprimate filmate este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi pct. 4.4 și 5.1). Înaintea inițierii terapiei, trebuie acordată o atenție deosebită informațiilor disponibile cu privire la rezistența la ciprofloxacina.

Trebuie luate în considerare recomandările oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

Adulți

- Infecții ale tractului respirator inferior, determinate de bacterii Gram-negativ (vezi pct. 4.4):

- exacerbări ale bolii pulmonare obstructive cronice;
- infecții bronhopulmonare la pacienții cu fibroză chistică sau în bronșiectazie;
- pneumonie.

- Otită medie cronică purulentă;

- Exacerbarea acută a sinuzitei cronice, în special dacă aceasta este determinată de bacterii Gram-negativ;

- Infecții ale tractului urinar;

- Uretrită gonococică și cervicită;

- Orhiepидidimită, incluzând cazuri determinate de *Neisseria gonorrhoeae*;

- Boală inflamatorie pelvină, incluzând cazuri determinate de *Neisseria gonorrhoeae*;

În cazul infecțiilor tractului genital menționate anterior, când se suspectează sau se cunoaște că sunt determinate de *Neisseria gonorrhoeae*, este foarte important să se obțină informații locale despre prevalența rezistenței la ciprofoloxacină și să se confirme susceptibilitatea prin teste microbiologice.

- Infecții ale tractului gastro-intestinal (inclusiv diareea călătorului);

- Infecții intra-abdominale;

- Infecții ale pielii și țesuturilor moi, determinate de bacterii Gram-negativ;

- Otită externă malignă;

- Infecții ale oaselor și articulațiilor;

- Tratamentul infecțiilor la pacienții neutropenici;

- Profilaxia infecțiilor la pacienții neutropenici;

- Profilaxia infecțiilor invazive determinate de *Neisseria meningitidis*;

- Antrax prin inhalare (profilaxia după expunere și tratamentul curativ);

Copii și adolescenți

- Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică determinate de *Pseudomonas aeruginosa*, la pacienții cu fibroză chistică;
- Infecții complicate ale tractului urinar și pielonefrită;
- Antrax prin inhalare (profilaxia după expunere și tratamentul curativ).

De asemenea, ciprofloxacina poate fi utilizată pentru tratamentul infecțiilor severe la copii și adolescenți, dacă este necesar.

Tratamentul trebuie inițiat numai de către medici cu experiență în tratamentul fibrozei chistice și/sau infecțiilor severe la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2. Doze și mod de administrare

Dozajul depinde de indicația clinică, severitatea și localizarea infecției, de sensibilitatea la ciprofloxacina a microorganismului(elor) etiologice, de funcția renală a pacientului și greutatea corporală la copii și adolescenți.

Durata tratamentului depinde de severitatea bolii, de evoluția clinică și bacteriologică.

Tratamentul infecțiilor determinate de anumite bacterii (de exemplu: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sau *Staphylococci*) poate necesita doze mari de ciprofloxacina și administrarea concomitentă a altor medicamente antibacteriene adecvate.

Tratamentul unor infecții (de exemplu: boli inflamatorii pelvine, infecții intra-abdominale, infecții la pacienți neutropenici și infecții osteo-articulare) pot necesita administrarea concomitentă a altor medicamente antibacteriene, în funcție de germenii patogeni implicați.

Adulți

Indicații		Doza zilnică în mg	Durata totală a tratamentului (inclusiv eventualul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacina)
Infecții ale tractului respirator inferior		500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	7 până la 14 zile
Infecții ale tractului respirator superior	Exacerbare acută a sinuzitei cronice	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	7 până la 14 zile
	Otită medie cronică purulentă	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	7 până la 14 zile
	Otită externă malignă	750 mg de două ori pe zi	28 zile până la 3 luni
Infecții ale tractului urinar	Cistită necomplicată	250 mg de două ori pe zi până la 500 mg de două ori pe zi	3 zile
		La femeile în pre-menopauză poate fi utilizată o doză unică de 500 mg	
	Cistită complicată Pielonefrită necomplicată	500 mg de două ori pe zi	7 zile
	Pielonefrită complicată	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	cel puțin 10 zile; poate fi continuat pentru mai mult de 21 zile în unele circumstanțe specifice (cum sunt abcesele)
	Prostatită	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	2 până la 4 săptămâni (acută) până la 4 până la 6 săptămâni (cronică)
Infecții ale tractului genital	Uretrită gonococică și cervicită	500 mg în doză unică	1 zi (doză unică)
	Orhiepидidimită și boală inflamatorie pelvină	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	cel puțin 14 zile

Infecții ale tractului gastro-intestinal și infecții intra-abdominale	Diaree determinată de bacterii patogene, incluzând Shigella spp cu excepția Shigella dysenteriae de tip I și tratamentul empiric în diareea călătorilor	500 mg de două ori pe zi	1 zi
	Diaree determinată de Shigella dysenteriae de tip I	500 mg de două ori pe zi	5 zile
	Diaree determinată de Vibrio cholerae	500 mg de două ori pe zi	3 zile
	Febră tifoidă	500 mg de două ori pe zi	7 zile
	Infecții intra-abdominale datorate bacteriilor Gram-negativ	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	5 până la 14 zile
Infecții ale pielii și țesuturilor moi		500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	7 până la 14 zile
Infecții ale oaseo-articulare		500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	maximum 3 luni
Tratamentul sau profilaxia infecțiilor la pacienții neutropenici Ciprofloxacina trebuie administrată în asociere cu un alt antibiotic/alte antibiotice conform recomandărilor oficiale		500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	Tratamentul trebuie continuat pe toată durata neutropeniei
Profilaxia infecțiilor invazive determinate de Neisseria meningitidis		500 mg în doză unică	1 zi (doză unică)
Antrax: profilaxia după expunerea pe cale inhalatorie și tratamentul curativ pentru persoanele apte să primească tratament pe cale orală, când este clinic recomandat. Administrarea medicamentului trebuie inițiată cât mai curând posibil după expunerea suspectată sau confirmată.		500 mg de două ori pe zi	60 zile de la confirmarea expunerii la bacilul antraxului

Copii și adolescenți

Indicații	Doza zilnică în mg	Durata totală a tratamentului (inclusiv eventualul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacina)
Fibroză chistică	20 mg/kg corp de două ori pe zi cu un maxim de 750 mg per doză	10 până la 14 zile
Infecții complicate ale tractului urinar și pielonefrită	10 mg/kg corp de două ori pe zi până la 20 mg/kg corp de două ori pe zi cu un maxim de 750 mg per doză	10 până la 21 zile

Antrax: profilaxia după expunerea pe cale inhalatorie și tratamentul curativ pentru persoanele apte să primească tratament pe cale orală, când este clinic recomandat. Administrarea medicamentului trebuie inițiată cât mai curând posibil după expunerea suspectată sau confirmată.	10 mg/kg corp de două ori pe zi până la 15 mg/kg corp de două ori pe zi cu un maxim de 500 mg per doză	60 zile de la confirmarea expunerii la bacilul antraxului
Alte infecții severe	20 mg/kg corp de două ori pe zi cu un maxim de 750 mg per doză	În funcție de tipul infecțiilor

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici, doza administrată este în funcție de severitatea infecției și de clearance-ul creatininei.

Insuficiență renală și hepatică

Dozele inițiale și de întreținere recomandate pacienților adulți cu insuficiență renală:

Clearance-ul creatininei [ml/min/ 1,73m ²]	Creatinina serică [μmol/l]	Doza orală [mg]
> 60	< 124	Vezi dozajul uzual.
30 – 60	124 - 168	250 – 500 mg la fiecare 12 ore
< 30	> 169	250 – 500 mg la fiecare 24 ore
Pacienți cu hemodializă	> 169	250 – 500 mg la fiecare 24 ore (după dializă)
Pacienți cu dializă peritoneală	> 169	250 – 500 mg la fiecare 24 ore

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei.

Dozajul la copiii cu insuficiență renală și/sau hepatică nu a fost studiat.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite nemestecate, cu un lichid. Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Dacă sunt administrate pe stomacul gol, substanța activă se absoarbe mai rapid.

Comprimatele de ciprofloxacina nu trebuie administrate cu produse lactate (de exemplu lapte, iaurt) sau cu sucuri de fructe cu supliment de minerale (de exemplu suc de portocale cu supliment de calciu) (vezi pct. 4.5).

În cazuri severe, sau dacă pacientul nu este capabil să înghită comprimate (de exemplu pacienți cu nutriție enterală), se recomandă să se înceapă tratamentul prin administrarea intravenoasă de ciprofloxacina, până când tratamentul poate fi continuat pe cale orală.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alte chinolone sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1). Administrarea concomitentă de ciprofloxacina și tizanidină (vezi pct. 4.5).

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții severe și infecții mixte cu microorganisme Gram-pozitiv și anaerobe

Ciprofloxacina nu este adecvată pentru tratamentul infecțiilor severe și a infecțiilor mixte care ar putea fi datorate microorganismelor Gram-pozitiv și anaerobe. În cazul acestor infecții, ciprofloxacina trebuie administrată în asociere cu alte medicamente antibacteriene adecvate.

Infecții streptococice (inclusiv Streptococcus pneumoniae)

Ciprofloxacina nu este recomandată pentru tratamentul infecțiilor streptococice, datorită eficacității scăzute.

Infecții ale tractului genital

Orhiepидidimita și bolile inflamatorii pelvine pot fi determinate de *Neisseria gonorrhoeae* rezistentă la fluorochinolone. Ciprofloxacina poate fi administrată în asociere cu alte medicamente antibacteriene adecvate. Dacă nu se observă o ameliorare clinică după 3 zile de tratament, terapia trebuie reevaluată.

Infecții intra-abdominale

Datele privind eficacitatea ciprofloxacinei în tratamentul infecțiilor intraabdominale post-operatorii sunt limitate.

Diareea călătorului

Alegerea ciprofloxacinei trebuie să ia în considerare informațiile privind rezistența la ciprofloxacină a microorganismelor patogene din țările vizitate.

Infecții musculo-scheletale

Ciprofloxacina trebuie utilizată în asociere cu alte antibiotice, în funcție de rezultatele microbiologice.

Antrax prin inhalare

Utilizarea la om este bazată pe datele de sensibilitate in-vitro, datele din studiile la animale și datele limitate obținute la om. Medicii curanți trebuie să se refere la recomandările internaționale și/sau naționale cu privire la tratamentul antraxului.

Copii și adolescenți

Utilizarea ciprofloxacinei la copii și adolescenți trebuie să urmeze recomandările oficiale în vigoare. Tratamentul cu ciprofloxacină trebuie inițiat de către medici cu experiență în tratamentul fibrozei chistice și/sau infecțiilor severe la copii și adolescenți.

S-a demonstrat că ciprofloxacina determină artropatii la nivelul articulațiilor mari, la animale imature. Într-un studiu randomizat dublu-orb, datele privind siguranța utilizării ciprofloxacinei la copii (Ciprofloxacină: n=335, vârstă medie = 6,3 ani; comparatori: n=349; vârstă medie = 6,2 ani, limite de vârstă 1 – 17 ani) au arătat o incidență a artropatiei suspectată a fi legată de medicament (diferențiată pe baza semnelor și simptomelor clinice legate de articulație) până în ziua + 42, de 7,2% și 4,6%. Pe o perioadă de urmărire de 1 an, incidența artropatiei legată de medicament a fost 9,0% și respectiv 5,7%.

Agravarea în timp a artropatiei suspectată a fi legată de medicament nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic, între cele două grupuri. Tratamentul trebuie inițiat numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc, datorită evenimentelor adverse posibile legate de articulații și/sau țesuturile înconjurătoare.

Infecțiile bronhopulmonare din fibroza chistică

Studiile clinice au inclus copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 5 – 17 ani. Experiența privind tratamentul copiilor cu vârste între 1 și 5 ani este mult limitată.

Infecții complicate ale tractului urinar și pielonefrită

Tratamentul infecțiilor urinare cu ciprofloxacină trebuie luat în considerare atunci când nu pot fi utilizate alte tratamente și trebuie să se bazeze pe rezultatele microbiologice.

Studiile clinice au inclus copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 1 – 17 ani.

Alte infecții severe specifice

Utilizarea ciprofloxacinei poate fi avută în vedere pentru alte infecții severe, în conformitate cu recomandările oficiale, după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc, când alte tratamente nu pot fi utilizate sau după eșecul terapiei standard și când rezultatele microbiologice pot justifica utilizarea ciprofloxacinei.

Utilizarea ciprofloxacinei în infecții severe specifice, altele decât cele menționate mai sus, nu a fost evaluată în studii clinice, iar experiența clinică este limitată. Prin urmare, se recomandă prudență în tratamentul acestor pacienți cu astfel de infecții.

Hipersensibilitate

Hipersensibilitatea și reacțiile alergice, inclusiv reacțiile anafilactice/anafilactoide, pot apărea în cazul utilizării unei singure doze (vezi pct. 4.8) și pot pune viața în pericol. Dacă apar astfel de reacții,

ciprofloxacina trebuie întreruptă și trebuie instituit tratamentul medical adecvat.

Aparatul musculo-scheletic

În general, ciprofloxacina nu trebuie utilizată la pacienții cu antecedente de tendinopatie/afectarea tendoanelor legată de tratamentul cu chinolone. Cu toate acestea, în cazuri foarte rare, după izolarea microorganismului etiologic și evaluarea raportului risc/beneficiu, ciprofloxacina poate fi prescrisă la acești pacienți pentru tratamentul anumitor infecții severe, în special în cazul eșecului terapiei standard sau al rezistenței bacteriene, când rezultatele microbiologice pot justifica utilizarea ciprofloxacinei.

În cazul administrării ciprofloxacinei, în primele 48 ore de tratament pot apărea tendinită și ruptura tendoanelor (în special tendonul lui Achile), uneori bilaterală. Riscul tendinopatiei poate fi crescut la pacienții vârstnici sau la pacienții tratați concomitent cu corticosteroizi (vezi pct. 4.8).

La orice semn de tendinită (de exemplu tumefacții dureroase, inflamație), tratamentul cu ciprofloxacina trebuie întrerupt. Se recomandă menținerea membrului afectat în repaus.

Ciprofloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu miastenie gravis (vezi pct. 4.8).

Fotosensibilitate

S-a demonstrat că ciprofloxacina determină reacții de fotosensibilitate. Pacienții tratați cu ciprofloxacina trebuie sfătuiți să evite expunerea directă atât la lumina puternică a soarelui, cât și la radiațiile UV, în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8).

Sistemul nervos central

Chinolonele sunt cunoscute că pot declanșa crize convulsive sau pot scădea pragul convulsivant.

Ciprofloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu tulburări SNC care pot fi predispuși la convulsii. Dacă apar convulsii, administrarea ciprofloxacinei trebuie întreruptă (vezi pct. 4.8). După prima administrare a ciprofloxacinei pot apărea reacții psihice. În cazuri rare, depresia sau psihoza pot evolua către un comportament în care bolnavul își poate pune viața în pericol. În aceste cazuri, administrarea ciprofloxacinei trebuie întreruptă.

Cazurile de polineuropatie (caracterizate prin simptome neurologice cum ar fi: durere, senzație de arsură, tulburări senzoriale sau hipotonie musculară izolată sau asociată) au fost raportate la pacienții tratați cu ciprofloxacina. Ciprofloxacina trebuie întreruptă la pacienții care prezintă simptome de neuropatie, incluzând durere, senzație de arsură, furnicături, senzație de amorțeală și/sau hipotonie musculară, pentru prevenirea evoluției către afecțiuni ireversibile (vezi pct. 4.8.).

Tulburări cardiace

Deoarece ciprofloxacina este asociată cu cazuri de alungire a intervalului QT (vezi pct. 4.8.), tratamentul pacienților cu risc de aritmie de tipul torsada vârfulor trebuie efectuat cu precauție.

Aparatul gastro-intestinal

Apariția diareei severe și persistente în timpul tratamentului sau după tratament (inclusiv la câteva săptămâni după tratament), poate fi semnul unei colite asociată cu antibioticul (afecțiune care poate pune în pericol viața bolnavului și care poate avea evoluție letală), care necesită tratament imediat (vezi pct. 4.8). În aceste cazuri, tratamentul cu ciprofloxacina trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat tratamentul corespunzător. Medicamentele anti-peristaltice sunt contraindicate în această situație.

Tulburări renale și ale căilor urinare

S-a raportat cristalurie asociată cu utilizarea ciprofloxacinei (vezi pct. 4.8). Pacienții tratați cu ciprofloxacina trebuie să fie bine hidratați și trebuie evitată alcalinizarea în exces a urinei.

Sistemul hepatobiliar

În timpul tratamentului cu ciprofloxacina au fost raportate cazuri de necroză hepatică și insuficiență hepatică cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției oricărui semn și simptome de afectare hepatică (cum sunt anorexie, icter, urini hipercrome, prurit sau sensibilitate abdominală).

Deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenază

La pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, în timpul tratamentului cu ciprofloxacina au fost raportate reacții hemolitice. Ciprofloxacina trebuie evitată la acești pacienți dacă riscul depășește potențialul beneficiu. În acest caz, trebuie monitorizată eventuala apariție a hemolizei.

Rezistență

Izolarea unor bacterii rezistente la ciprofloxacina, cu sau fără suprainfecție clinică aparentă, poate fi observată în timpul tratamentului cu ciprofloxacina. Este posibilă apariția unor tulpini bacteriene rezistente la ciprofloxacina, în special în caz de tratament de lungă durată, infecțiilor nozocomiale și/sau infecții determinate de specii de Staphylococcus și Pseudomonas.

Citocrom P450

Ciprofloxacina inhibă CYP1A2 și în consecință poate determina creșterea concentrației serice a medicamentelor administrate concomitent și metabolizate de această enzimă (de exemplu teofilină, clozapină, ropinirol, tizanidină). Administrarea concomitentă de ciprofloxacina și tizanidină este contraindicată. Prin urmare, dacă aceste substanțe sunt utilizate concomitent cu ciprofloxacina, semnele clinice ale unui eventual supradozaj trebuie monitorizate atent și poate fi necesară determinarea concentrațiilor serice ale medicamentelor (în special a teofilinei) (vezi pct. 4.5).

Metotrexat

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de ciprofloxacina și metotrexat (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni cu teste de laborator

Activitatea in vitro a ciprofloxacinei față de Mycobacterium tuberculosis ar putea determina negativarea testelor bacteriologice la pacienții tratați cu ciprofloxacina.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra ciprofloxacinei

Formarea de complexe prin chelare

Administrarea concomitentă de ciprofloxacina (cale orală) și medicamente care conțin cationi polivalenți, inclusiv suplimente minerale (de exemplu calciu, magneziu, aluminiu, fer), chelatori polimerici ai fosfatului (de exemplu sevelamer), sucralfat sau antiacide și medicamente puternic tamponate (de exemplu comprimate de didanozină) care conțin magneziu, aluminiu sau calciu, scad absorbția ciprofloxacinei. Prin urmare, ciprofloxacina trebuie administrată fie cu 1 – 2 ore înainte, fie la cel puțin 4 ore după aceste medicamente. Această restricție nu este valabilă în cazul antiacidelor care aparțin grupei antagoniști ai receptorilor H2.

Alimente și produse lactate

Calciul din dietă ca parte a alimentației nu afectează semnificativ absorbția ciprofloxacinei. Cu toate acestea, trebuie evitată administrarea concomitentă de produse lactate sau numai de băuturi cu supliment de minerale (de exemplu lapte, iaurt, suc de portocale cu supliment de calciu) și ciprofloxacina, deoarece absorbția ciprofloxacinei poate fi redusă.

Probenecid

Probenecidul interferează cu secreția renală a ciprofloxacinei. Administrarea concomitentă de probenecid și ciprofloxacina determină creșterea concentrațiilor serice ale ciprofloxacinei.

Efecte ale ciprofloxacinei asupra altor medicamente

Tizanidină

Tizanidina nu trebuie administrată în asociere cu ciprofloxacina (vezi pct. 4.3).

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, s-a observat o creștere a concentrației serice a tizanidinei (creșterea C_{max} de 7 ori, cu limite: între 4 și 21 ori; creșterea ASC: de 10 ori, cu limite: între 6 și 24 ori) când aceasta a fost administrată concomitent cu ciprofloxacina. Creșterea concentrației serice a tizanidinei este asociată cu potențarea efectelor hipotensive și sedative.

Metotrexat

Transportul tubular renal al metotrexatului poate fi inhibat prin administrarea concomitentă a

ciprofloxacinei, ceea ce poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale metotrexatului și a riscului de reacții toxice asociate. Prin urmare, utilizarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Teofilină

Administrarea concomitentă de ciprofloxacina și teofilină poate determina o creștere nedorită a concentrației serice a teofilinei. Aceasta poate duce la reacții adverse induse de teofilină, care, rareori pot pune viața în pericol sau pot fi letale. În timpul utilizării concomitente, concentrația serică a teofilinei trebuie monitorizată și doza de teofilină trebuie redusă în mod corespunzător (vezi pct. 4.4).

Alți derivați xantini

S-au raportat creșteri ale concentrațiilor serice ale derivaților xantini în cazul administrării concomitente de ciprofloxacina și cafeină sau pentoxifilină (oxpentifilină).

Fenitoină

Administrarea concomitentă de ciprofloxacina și fenitoină poate determina creșterea sau scăderea concentrațiilor serice ale fenitoinii; prin urmare, se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice ale fenitoinii.

Anticoagulante orale

Administrarea concomitentă de ciprofloxacina și warfarină poate amplifica efectele anticoagulante ale warfarinei. Creșterea activității anticoagulantelor orale a fost raportată la un număr mare de pacienți care au utilizat antibiotice, inclusiv fluorochinolone. Factorii de risc pot varia în funcție de starea infecțioasă, vârsta și starea generală a pacientului și este dificil să se evalueze dacă modificarea INR-ului (international normalised ratio/raportul internațional normalizat) este determinată de infecție sau de terapia antibiotică. Se recomandă monitorizarea frecventă a INR-ului în timpul și după întreruperea administrării concomitente de ciprofloxacina și anticoagulante orale.

Ropinirol

Într-un studiu clinic s-a demonstrat că utilizarea concomitentă de ropinirol și ciprofloxacina, un inhibitor moderat al izoenzimei CYP450 1A2, poate determina creșterea C_{max} și ASC ale ropinirolului cu 60% și respectiv 84%. Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse legate de ropinirol și ajustarea adecvată a dozei de ropinirol în timpul și la scurt timp după întreruperea tratamentului cu ciprofloxacina (vezi pct. 4.4).

Clozapină

După administrarea concomitentă de ciprofloxacina 250 mg și clozapină, timp de 7 zile, concentrațiile serice ale clozapinei și N-desmetilclozapinei au crescut cu 29% și respectiv 31%. Se recomandă monitorizarea clinică și ajustarea adecvată a dozei de clozapină în timpul și după întreruperea administrării concomitente a ciprofloxacinei (vezi pct. 4.4).

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele disponibile privind administrarea ciprofloxacinei la gravide nu au indicat prezența malformațiilor sau toxicității fetale sau neonatale la ciprofloxacina. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice directe sau indirecte asupra funcției de reproducere. În perioada prenatală și la animalele tinere, după expunerea la chinolone, s-au observat efecte asupra cartilajelor imature. Prin urmare, leziunile produse de medicament asupra cartilajelor articulare ale organismului uman imatur sau ale fătului nu pot fi excluse (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea ciprofloxacinei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Ciprofloxacina se excretă în laptele matern. Datorită riscului potențial de leziuni articulare,

ciprofloxacina nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Datorită efectelor sale neurologice, ciprofloxacina poate afecta timpul de reacție. Prin urmare, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată.

4.8. Reacții adverse

Reacțiile adverse legate de medicament raportate cel mai frecvent sunt greață și diaree. Reacțiile adverse legate de medicament, raportate în studiile clinice și după punerea pe piață a Ciprolen 500 mg (tratament oral, intravenos și secvențial), sunt enumerate mai jos pe clase de frecvență. Analiza frecvenței a luat în considerare datele după administrarea orală și intravenoasă a ciprofloxacinei.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente: ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente: ≥ 1/1 000 și < 1/100	Rare: ≥ 1/10 000 și < 1/1 000	Foarte rare: < 1/10 000	Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		Suprainfecții micotice	Colită asociată cu antibioticul (potențial letală în cazuri foarte rare) (vezi pct. 4.4)		
Tulburări hematologice și limfatice		Eozinofilie	Leucopenie Anemie Neutropenie Leucocitoză Trombocitopenie Trombocitemie	Anemie hemolitică Agranulocitoză Pancitopenie (cu risc letal) Aplazie medulară (cu risc letal)	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții alergice Edem alergic/edem angioneurotic	Reacții anafilactice șoc anafilactic (cu risc letal) (vezi pct. 4.4) Reacție de tip boala serului	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie	Hiperglicemie		
Tulburări psihice		Hiperactivitate / agitație psihomotorie	Confuzie și dezorientare Reacție de anxietate Vise anormale Depresie Halucinații	Reacții psihotice (vezi pct. 4.4)	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeli Tulburări ale somnului Tulburări ale sensibilității gustative (disgeuzie)	Parestezie și disestezie Hipoestezie Tremor Convulsii (vezi pct. 4.4) Vertij	Migrenă Tulburări de coordonare Tulburări de mers Tulburări ale sensibilității olfactive	Neuropatie periferică (vezi pct. 4.4)

				Hiperestezie Hipertensiune intracraniană	
Tulburări oculare			Tulburări vizuale	Tulburări ale percepției culorilor	
Tulburări acustice și vestibulare			Tinnitus (zgomote în urechi) Pierderea auzului / Tulburări de auz		
Tulburări cardiace			Tahicardie		Aritmie ventriculară, Alungirea intervalului QT, torsada vârfurilor*
Tulburări vasculare			Vasodilatație Hipotensiune arterială Sincopă	Vasculită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee (inclusiv stare astmatică)		
Tulburări gastro- intestinale	Greață Diaree	Vărsături Dureri gastro- intestinale și abdominale Dispepsie Flatulență		Pancreatită	
Tulburări hepatobiliare		Creșteri ale transaminazelor Creșteri ale bilirubinei	Insuficiență hepatică Icter colestatic Hepatită (neinfecțioasă)	Necroză hepatică (în cazuri foarte rare cu evoluție către insuficiență hepatică cu risc letal) (vezi pct. 4.4)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate Prurit Urticarie	Reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4)	Peteșii Eritem polimorf Eritem nodos Sindrom Stevens- Johnson (care poate avea risc letal) Necroliză epidermică toxică (care poate avea risc letal)	
Tulburări musculo- scheletice, ale țesutului conjunctiv și		Dureri musculo- scheletale (dureri ale extremităților,	Mialgie Artrită Creșterea tonusului muscular și	Astenie Musculară Tendinită Ruptură de tendoane (în	

ale osului		dorsalgii, dureri toracice) Artralgie	crampe	special a tendonului lui Ahile) (vezi pct. 4.4) Exacerbarea simptomelor de miastenii gravis (vezi pct. 4.4)	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disfuncție renală	Insuficiență renală Hematurie Cristalurie (vezi pct. 4.4) Nefrită tubulo- interstițială		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie Febră	Edem Transpirație (hiperhidroză)		
Investigații diagnostice		Creșterea fosfatazei alcaline serice	Valori anormale ale protrombinei Creșterea amilazei serice		

* Aceste evenimente au fost raportate în timpul perioadei de după punerea pe piață a medicamentului și au fost observate predominant la pacienții cu factori de risc suplimentari privind alungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Frecvența artropatiei, menționată mai sus, se referă la datele obținute din studiile efectuate la adulți. La copii, apariția artropatiei este raportată frecvent (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9. Supradozaj

S-a raportat că un supradozaj de 12 g duce la simptome ușoare de toxicitate. S-a raportat că un supradozaj de 16 g determină insuficiență renală acută.

Simptomele supradozajului constau în: amețelă, tremor, cefalee, fatigabilitate, crize convulsive, halucinații, confuzie, disconfort abdominal, insuficiență renală și hepatică, precum și cristalurie și hematurie. S-a raportat toxicitate renală reversibilă.

În afara măsurilor de urgență de rutină, se recomandă monitorizarea funcției renale, inclusiv a pH-ului urinar și acidificarea urinei, dacă este necesar, pentru a preveni cristaluria. Pacienții trebuie să fie bine hidratați.

Prin hemodializă sau dializă peritoneală se elimină numai o cantitate mică de ciprofloxacina (< 10%).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Fluorochinolone, codul ATC: J01MA02.

Mecanism de acțiune

Fiind un medicament din grupa fluorochinolonele antibacteriene, acțiunea bactericidă a ciprofloxacină este rezultatul inhibării atât a topoizomerazei de tip II (ADN-giraza), cât și a topoizomerazei IV, necesară pentru replicarea, transcripția, repararea și recombinația ADN-ului bacterian.

Relația FC/FD (farmacocinetică / farmacodinamie)

Eficacitatea depinde în principal de relația dintre concentrația serică maximă (C_{max}) și concentrația minimă inhibitoare (CMI) a ciprofloxacină pentru un microorganism patogen și, respectiv, de relația dintre aria de sub curba concentrației plasmatice (ASC) și CMI.

Mecanism de rezistență

Rezistența in vitro la ciprofloxacină se poate dezvolta prin mutații succesive la nivelul locului de legare al and-girazei cât și al topoizomerazei IV. Gradul obținut al rezistenței încrucișate între ciprofloxacină și alte fluorochinolone este variabil. Mutațiile unice pot să nu determine rezistență clinică, dar în general mutațiile multiple determină rezistență clinică la cele mai multe sau la toate substanțele active din clasa terapeutică.

Impermeabilitatea și/sau mecanismele de rezistență de tipul pompă de eflux ale substanței active pot avea un efect variabil asupra sensibilității la fluorochinolone, care depinde de proprietățile fizicochimice ale diferitelor substanțe active din cadrul clasei de medicamente și de afinitatea sistemelor de transport pentru fiecare substanță activă. Toate mecanismele de rezistență in vitro sunt frecvent observate în practica clinică. Mecanismele de rezistență care inactivează alte antibiotice, cum sunt barierele de permeabilitate (frecvente la *Pseudomonas aeruginosa*) și mecanismele de eflux pot afecta sensibilitatea la ciprofloxacină.

S-a raportat o rezistență mediată plasmidic, codificată prin genele qnr.

Spectrul activității antibacteriene

Concentrațiile țintă separă tulpinile sensibile de cele cu sensibilitate intermediară iar acestea din urmă de tulpinile rezistente:

Recomandări EUCAST

Microorganisme	Sensibile	Rezistente
Enterobacterii	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> și <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R \geq 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R \geq 0,06 \text{ mg/l}$
Concentrații țintă nelegate de speciile microbiene*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

1 *Staphylococcus* spp.- concentrațiile țintă pentru ciprofloxacină sunt legate de terapia cu doze mari.

* Concentrațiile țintă nelegate de speciile microbiene au fost determinate în principal pe baza datelor FC/FD și sunt independente de distribuția CMI ale speciilor specifice. Ele trebuie utilizate numai la specii pentru care nu există concentrații țintă cu specific de specie, dar nu și la acele specii la care testarea sensibilității nu este recomandată.

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în funcție de timp pentru specii selecționate; este necesară posibilitatea accesului la informații locale cu privire la rezistență, în special când trebuie tratate infecții grave. Dacă este necesar, în cazul în care prevalența rezistenței la nivel local indică faptul că utilitatea medicamentului este discutabilă, cel puțin în anumite tipuri de infecții, se pot solicita recomandările unui expert.

Clasificarea speciilor relevante în funcție de sensibilitatea la ciprofloxacină (pentru speciile *Streptococcus* vezi pct. 4.4)

SPECII FRECVENT SENSIBILE
Microorganisme aerobe Gram-pozitiv <i>Bacillus anthracis</i> (1)

<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> Aeromonas spp. Brucella spp. Citrobacter koseri Francisella tularensis Haemophilus ducreyi Haemophilus influenzae* Legionella spp. Moraxella catarrhalis* Neisseria meningitidis Pasteurella spp. Salmonella spp.* Shigella spp.* Vibrio spp. Yersinia pestis
<u>Microorganisme anaerobe</u> Mobiluncus Alte microorganisme Chlamydia trachomatis (\$) Chlamydia pneumoniae (\$) Mycoplasma hominis (\$) Mycoplasma pneumoniae (\$)
SPECII INCONSTANT SENSIBILE
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> Enterococcus faecalis (\$) Staphylococcus spp. (2)
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> Acinetobacter baumannii ⁺ Burkholderia cepacia ⁺⁺ Campylobacter spp. ⁺⁺ Citrobacter freundii* Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae* Escherichia coli* Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae* Morganella morganii* Neisseria gonorrhoeae* Proteus mirabilis* Proteus vulgaris* Providencia spp. Pseudomonas aeruginosa* Pseudomonas fluorescens Serratia marcescens*
<u>Microorganisme anaerobe</u> Peptostreptococcus spp. Propionibacterium acnes
MICROORGANISME CU REZISTENȚĂ ÎNNĂSCUTĂ
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> Actinomyces Enterococcus faecium Listeria monocytogenes
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> Stenotrophomonas maltophilia
<u>Microorganisme anaerobe</u> Cu excepția celor enumerate mai sus
<u>Alte microorganisme</u> Mycoplasma genitalium Ureaplasma urealyticum
* Eficacitatea clinică a fost demonstrată pentru culturi microbiene sensibile în indicații clinice

aprobate

+ Rata rezistenței $\geq 50\%$ în una sau mai multe țări UE.

(S): Sensibilitate naturală intermediară în absența mecanismelor de rezistență dobândită.

(1): S-au efectuat studii la animale la care s-au indus infecții experimentale prin inhalarea sporilor bacilului antraxului (*Bacillus anthracis*); aceste studii au arătat că tratamentul antibiotic început rapid după expunere previne apariția bolii, dacă tratamentul este efectuat până la scăderea numărului de spori din organism, sub doza de infectare. Utilizarea recomandată la om se bazează în principal pe sensibilitatea in vitro și pe datele experimentale la animale, precum și pe datele limitate la om. La adulți, o durată de tratament de două luni cu ciprofloxacină pe cale orală, în doză de 500 mg de două ori pe zi, este considerată eficientă în prevenirea infecțiilor cu antrax la om. Medicul curant trebuie să consulte documentele de referință naționale și/sau internaționale cu privire la tratamentul antraxului.

(2): Vezi pct. 4.4

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unor doze unice de 250 mg, 500 mg și 750 mg, ciprofloxacină sub formă de comprimate, ciprofloxacină se absoarbe rapid și în cantități mari, în principal de la nivelul intestinului subțire, atingând concentrațiile serice maxime după 1 – 2 ore.

Dozele unice de 100 – 750 mg au determinat concentrații serice maxime (C_{max}) dependente de doză, cuprinse între 0,56 și 3,7 mg/l. Concentrațiile serice cresc proporțional cu dozele, până la 1000 mg.

Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 70 – 80 %.

S-a demonstrat că după administrarea pe cale orală a unei doze de 500 mg la fiecare 12 ore, ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) este echivalentă cu cea obținută după administrarea unei perfuzii intravenoase a 400 mg ciprofloxacină, administrată timp de 60 minute, la fiecare 12 ore.

Distribuție

Legarea ciprofloxacină de proteine este scăzută (20 - 30%). Ciprofloxacină este prezentă în plasmă în cantități mari, sub formă neionizată și are un volum de distribuție mare la starea de echilibru, de 2 – 3 l/kg corp. Ciprofloxacină atinge concentrații mari în diferite țesuturi cum sunt plămânii (lichid epitelial, macrofage alveolare, țesut de biopsie), sinusurile și leziunile inflamatorii (lichid vezical indus de cantaridină) sau tractul urogenital (urină, prostată, endometru), unde se ating concentrații totale care le depășesc concentrațiile plasmatice.

Metabolizare

Patru metaboliți au fost detectați în concentrații mici, identificați astfel:

dezetilenciprofloxacină (M 1), sulfociprofloxacină (M 2), oxociprofloxacină (M 3) și formilciprofloxacină (M 4). Metaboliții prezintă o activitate antimicrobiană in vitro dar în măsură mai mică decât compusul parental.

Ciprofloxacină este cunoscută a fi un inhibitor moderat al izoenzimelor 1A2 ale CYP 450.

Eliminare

Ciprofloxacină este eliminată în cantități mari sub formă nemodificată, atât pe cale renală cât și, în măsură mai mică, prin materii fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la subiecții cu funcție renală normală este de aproximativ 4-7 ore.

Eliminarea ciprofloxacină (% din doză)		
	Administrare orală	
	Urină	Materii fecale
Ciprofloxacină	44,7	25,0
Metaboliți (M1- M4)	11,3	7,5

Clearance-ul renal este cuprins între 180 – 300 ml/kg și oră și clearance-ul general total este cuprins între 480 – 600 ml/kg și oră. Ciprofloxacină este eliminată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. În caz de insuficiență renală severă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ciprofloxacină este prelungit până la aproximativ 12 ore.

Clearance-ul non-renal al ciprofloxacinii se datorează în principal secreției trans-intestinale active, dar și metabolizării. 1% din doză se elimină pe cale biliară. Ciprofloxacină este prezentă în bilă în concentrații mari.

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice ale medicamentului la copii și adolescenți sunt limitate.

Într-un studiu efectuat la copii, C_{max} și ASC nu au fost dependente de vârstă (cu vârsta peste 1 an). S-a observat o creștere nesemnificativă a C_{max} și ASC după administrări repetate (10 mg/kg de trei ori pe zi).

La 10 copii cu sepsis sever, cu vârsta sub 1 an, C_{max} a fost de 6,1 mg/l (interval: 4,6 – 8,3 mg/l) după o perfuzie intravenoasă de 1 oră, cu doza de 10 mg/kg și de 7,2 mg/l (interval: 4,7 – 11,8 mg/l) pentru copii cu vârsta între 1 și 5 ani. Valorile ASC au fost de 17,4 mg*h/l (interval: 11,8 - 32,0 mg*h/l) și 16,5 mg*h/l (interval: 11,0 - 23,8 mg*h/l) la cele două grupe de vârstă.

Aceste valori se încadrează în intervalul raportat pentru adulți, la doze terapeutice. Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale la copii și adolescenți cu diferite infecții, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prevăzut la copii este de aproximativ 4 - 5 ore și biodisponibilitatea suspensiei orale variază de la 50 la 80 %.

5.3. Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după o doză unică, toxicitatea după doze repetate, carcinogenitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Similar altor chinolone, ciprofloxacină are efect fototoxic la animale, la niveluri de expunere relevante din punct de vedere clinic. Datele de fotomutagenitate/fotocarcinogenitate au demonstrat un ușor efect fotomutagen sau fotocarcinogen al ciprofloxacinii, în experimentele in vitro și la animale. Acest efect a fost comparabil cu cel al altor inhibitori ai girazei.

Tolerabilitate articulară:

Așa cum s-a raportat în cazul altor inhibitori ai girazei, ciprofloxacină determină leziuni la nivelul articulațiilor mari, la animalele imature. Gradul leziunilor cartilajului variază în funcție de vârstă, specii și doză; leziunea poate fi redusă prin punerea în repaus a articulației respective. Studiile la animalele mature (șobolan, câine) nu au evidențiat leziuni ale cartilajelor. Într-un studiu la câini tineri Beagle, ciprofloxacină a determinat modificări articulare severe la doze terapeutice după două săptămâni de tratament, efecte care au persistat 5 luni mai târziu.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină

Amidon de porumb

Povidonă K 30

Stearat de magneziu

Talc

Dioxid de siliciu colidal,

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Film:

Hipromeloză 2910 (5 mPa·s)

Macrogol 6000

Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25⁰ C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al a 10 comprimate filmate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu este cazul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

A.C. HELCOR PHARMA S.R.L.
Str. Dr. Victor Babeș nr. 50, Baia Mare, Jud. Maramureș
România
Tel: 0362 – 401206
Fax: 0362 – 401207
e-mail: office@achelcor.com

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11861/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie, 2024